

# インフルエンザA(H1N1)2009パンデミックにおいて 発生したインフルエンザ脳症症例の疫学的検討

著者	具 芳明
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301乙第9259号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61091">http://hdl.handle.net/10097/61091</a>

博士論文

インフルエンザ A(H1N1)2009 パンデミックにおいて発生した  
インフルエンザ脳症症例の疫学的検討

具 芳明

## 目次

1. 要約 .....	3
2. 研究背景 .....	5
3. 研究目的 .....	10
4. 研究方法 .....	11
5. 研究結果 .....	14
6. 考察 .....	20
7. 結論 .....	30
8. 謝辞 .....	31
9. 文献 .....	32
10. 図 .....	44
11. 表 .....	49

## 1. 要約

インフルエンザ脳症はインフルエンザの重篤な合併症として知られており、とくに日本で多く報告されている。感染症法に基づいて行われているサーベイランス結果を用い、インフルエンザ A(H1N1)2009 による急性脳症の疫学的特徴を、2004–2005 年シーズン以降の季節性インフルエンザによる急性脳症を比較して検討した。

パンデミック以前は各シーズンにおいて 34–55 例のインフルエンザ脳症例が届け出されていた（平均 47.8 例、95%信頼区間：36.1–59.4）が、2009–2010 年のパンデミック期間中に報告されたのは 331 例と急増していた。331 例のうち 322 例がインフルエンザ A(H1N1)による脳症と記載されていた。インフルエンザ脳症届出時期のピークはインフルエンザ流行のピークと同じ時期であった。研究期間の 6 シーズンでインフルエンザ脳症 570 例（季節性 A170 例、季節性 B50 例、インフルエンザ A(H1N1)2009 322 例、不明 28 例）が届け出されていた。致死率は、パンデミック前は 4.8–18.2%、パンデミック中は 3.6%であった。インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の致死率は 3.7%であり、季節性インフルエンザ A 脳症および季節性インフルエンザ B 脳症よりも有意に低かった（それぞれ 12.9%,  $p<0.001$ ; 14.0%,  $p=0.002$ ）。死亡例における男女差や年齢分布にはウイルス型による差を認めなかった。インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症届出例の年齢中央値は 7 歳であり、季節性インフルエンザ A および B による脳症よりも高かった（それぞれ 4 歳,  $p<0.001$ ; 4.5 歳,  $p=0.006$ ）。しかし、

インフルエンザによる年齢群別推計外来受診者数当たりのインフルエンザ脳症届出数をみると、パンデミック前・パンデミック中いずれも 0-4 歳が最も多く、高齢者で再増加する U 字型を示していた。

本研究によって、2009-2010 年のパンデミック中にインフルエンザ脳症の届出が急増したことが示された。これは、インフルエンザを発症した小児の数が多かったことに加え、社会的な関心の高さからより多くの症例に対してインフルエンザ脳症を意識した診療と報告がなされたことが影響したものと考えられる。パンデミック中のインフルエンザ脳症による致死率が低かったことから、届出例の増加分は多くはこれまで報告されていなかった軽症例の可能性がある。また、症例数は少ないものの高齢者におけるインフルエンザ脳症について注目していく必要性が示唆された。インフルエンザ脳症の疫学的な特徴をより正確に把握するためには、疫学的な症例定義の設定や詳細な臨床情報に基づいた、さらなる研究が必要であると考えられた。

## 2. 研究背景

インフルエンザ A 型はその抗原シフトに伴って数十年毎に世界的な大流行（パンデミック）の原因となることが知られている。20 世紀には 1918 年のスペイン風邪（H1N1）、1957 年のアジア風邪（H3N2）、1968 年の香港風邪（H3N2）の 3 回パンデミックが発生した。パンデミックの原因となったウイルス株は、その後は季節性インフルエンザとして循環するようになる。1977 年以降、ソ連風邪と呼ばれるインフルエンザ A(H1N1)も循環していた。21 世紀初頭の時点で、世界的に循環していたのはインフルエンザ A(H1N1)（ソ連型）、インフルエンザ A(H3N3)（香港型）の 2 種類であった<sup>1)</sup>。

2009 年 4 月に米国で患者が報告されたブタ由来インフルエンザウイルス A(H1N1)（以後、このウイルスをインフルエンザ A(H1N1)pdm、これによる感染症をインフルエンザ A(H1N1)2009 と表記する）はその後世界各国に広がり、2009 年 6 月 11 日には WHO（世界保健機関）が 21 世紀初のインフルエンザパンデミックと宣言した<sup>2)</sup>。日本では同年 5 月 8 日にカナダから帰国した高校生がこのインフルエンザ A(H1N1)2009 と成田空港検疫で診断された。5 月中旬以降、神戸市内、続いて大阪府で高校生を中心とした集団発生が明らかになった。これらの事例に対しては積極的かつ広範な対策が行われ、流行は一旦終息した。この時期には実地疫学調査が積極的に行われ、その結果からインフルエンザ A(H1N1)2009 の重症度や感染経路、感染性についての情報が多く得られた<sup>3-12)</sup>。2009 年 7 月中旬以降、国内でのインフルエン

ザ報告数が急激に増加して本格的な流行に入り、以後は既存の定点サーベイランスと新たに開始された集団感染の報告（クラスターサーベイランス）を中心に公衆衛生的な対応が行われた。パンデミック中の各種サーベイランスにおいては、インフルエンザ様疾患の届出数の多さに加え、インフルエンザ脳症の届出症例数が例年と比べてかなり多いことが特徴的であった。

日本において、インフルエンザ様疾患（influenza-like illness; ILI）は 1987 年 1 月以降定点サーベイランスの対象となっている。1999 年 4 月以降は約 5,000 の医療機関（小児科定点 3,000、内科定点 2,000）が定点医療機関となり、週単位で ILI 症例数が報告されている<sup>13)</sup>。この定点サーベイランスによって日本国内のインフルエンザの流行状況を知ることが可能となっている<sup>14)</sup>。日本の公衆衛生機関はインフルエンザの流行期間を毎年第 36 週から翌年第 35 週にかけてモニタリングしている。10 年以上のモニタリング経験から、2000 年には全国の定点当たり 1 例/週を超える届出数があった週をインフルエンザ流行開始とする閾値が設定された<sup>15)</sup>。この閾値は経験的なものではあるが、これまでの全流行シーズンにおいてこの閾値を超えたら必ずそのまま流行に入っていたことがわかっている。さらに、インフルエンザの流行期間は、全国の定点当たり届出数が 1 例/週を超えた週から始まり、1 例/週を下回った週に終わると定義されている。毎年のインフルエンザ流行期間は、2009–2010 年のパンデミックを除き、毎年第 36 週から翌年第 35 週の範囲内におさまっている。一方で、2009 年には、2008–2009 年の季節性インフルエンザ流行が例年と同様に終息しつつあった

2009 年第 28 週に再び定点報告数が増加しはじめた（図 1）。各都道府県・政令指定都市の衛生研究所が中心となって行っているインフルエンザウイルスサーベイランスによると、この増加以降に日本国内で検出されたインフルエンザウイルスはほとんどすべてがインフルエンザ A(H1N1)pdm であった<sup>16)</sup>。国内におけるインフルエンザ A(H1N1)2009 の流行は 2010 年第 13 週に終息した。このパンデミック期間中に注目された合併症のひとつがインフルエンザ脳症であった。

急性脳炎・脳症は急速に進行する意識障害を主徴とした症候群であり、脳腫瘍をはじめとした頭蓋内疾患、代謝異常、化学物質や薬物による中毒、感染症などが原因となる。炎症所見が明らかな場合は急性脳炎、明らかでない場合は急性脳症と呼ばれる。インフルエンザ脳症（Influenza-associated encephalopathy; IAE）はインフルエンザウイルス感染に伴って発症するもので、1990 年代後半以降日本を中心に報告されている<sup>17)</sup>。日本以外にも東南アジア<sup>18,19)</sup>、北米<sup>20-22)</sup>、ヨーロッパ<sup>23,24)</sup>からも報告されている。臨床的には、インフルエンザ脳症は臨床経過、画像所見、検査所見、予後などに基づいて 5 種類に分類されている<sup>25)</sup>。インフルエンザ脳症の病態生理はまだ十分には解明されていないものの、おそらくはインフルエンザ感染症に伴う高サイトカイン血症が関連して発症すると考えられている<sup>26)</sup>。日本での報告例が多い理由について、日本人の小児において遺伝的な要因とインフルエンザ脳症の関連を指摘する報告がある<sup>27)</sup>が、不明な点が多い。パンデミック中に日本国内でのインフルエンザ A(H1N1)2009 による主な死亡原因のひとつがインフルエンザ脳症であったと報告さ



れている<sup>28)</sup>。

日本では、急性脳炎が 2003 年 11 月から感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法とする)に基づく全数届出疾患に指定されている<sup>29)</sup>。

届出基準は、意識障害を伴って死亡または 24 時間以上入院した者のうち、症状や所見から急性脳炎が疑われ、かつ、38℃以上の高熱、何らかの中樞神経症状、先行感染症状の少なくとも 1 つを呈した場合である<sup>30)</sup>。ただし、熱性痙攣、代謝異常、脳血管疾患、脳腫瘍、外傷など、感染症でないことが明らかなものは除外される。また、急性脳症も届出対象とされている。届出項目は急性脳炎患者の性別、年齢、病型(病原体)、診断方法、症状、感染原因・経路、感染地域である。病原体を記載する項目はあるものの、本サーベイランスは原因不明脳症の多発を早期探知することも目的のひとつであることから、症例定義に検査診断が含まれておらず、病原体不明の場合も届出対象となっている。このサーベイランスによって、日本国内でのインフルエンザ脳症の発生動向を知ることが可能となっている。なお、もともとの感染部位が中枢神経系である感染症、例えば日本脳炎は急性脳炎のサーベイランスからは除外される。日本脳炎は感染症法に基づく全数届け出疾患(4 類)であり、検査診断を用いた症例定義が使用されている。

このように急性脳炎のサーベイランスは症例定義が厳密でない欠点はあるものの、法律に基づいたサーベイランスによってインフルエンザ脳症の動向を経時的に追うことができるのは、調べた範囲では、現在我が国のみである。インフルエンザの重篤

な合併症であるインフルエンザ脳症について、とくにパンデミック中の疫学的特徴を解析することは、インフルエンザ脳症はもちろんのことインフルエンザ A(H1N1)2009 の疫学や病原性を検討する上で有用と考えられる。そこで、感染症法に基づく急性脳炎届出患者からインフルエンザ脳症と記載されている届出例を抽出・解析することで、インフルエンザ脳症の動向やパンデミックにおけるその疫学的な特徴を知るために本研究を行った。

### 3. 研究目的

感染症法に基づいて行われている急性脳炎サーベイランスやILIサーベイランスの結果に基づき、インフルエンザ A(H1N1)2009 に合併するインフルエンザ脳症の疫学的な特徴を、パンデミック以前の季節性インフルエンザによる脳症と比較検討する。

#### 4. 研究方法

本研究は協力研究員として所属している国立感染症研究所感染症情報センター（現感染症疫学センター）の業務として行った。感染症法に基づく届出集計システムである感染症サーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease; NESID）を使用し、感染症法に基づいて急性脳炎として医師から届出された症例のうち、インフルエンザによる急性脳症と記載されている症例の届出情報を収集した。研究対象期間は現行のサーベイランスが構築された 2004 年以降とした。インフルエンザ流行の観察期間は毎年 36 週から翌年 35 週までの期間と定義した。ただし、2009–2010 年のパンデミックについては 2009 年第 28 週から 2010 年第 35 週を観察期間とした。ILI サーベイランスおよびウイルスサーベイランスの結果から、この期間に循環していたインフルエンザウイルス株のほぼすべてがインフルエンザ A(H1N1)pdm であったと考えられ<sup>16)</sup>、かつ 2010–2011 年のインフルエンザ流行が例年と同様の 2010 年第 50 週に始まっていることから設定した<sup>31)</sup>。2009–2010 年パンデミックの観察期間設定に伴い、2008–2009 年のインフルエンザ観察期間は 2008 年第 36 週から 2009 年第 27 週とした。

以上をふまえ、2004 年第 36 週から 2010 年第 35 週まで（6 シーズン）のインフルエンザ脳症届出例のうち、インフルエンザの検査診断結果が記載されたものについて、ウイルスの種類、性別、年齢、致死率を集計した。さらに死亡例についてウイルスの種類、性別、年齢を集計した。急性脳炎サーベイランスにおいて病原体診断は必ずし

も必要ないが、ほとんどのインフルエンザ脳症届け出例において検査診断によるインフルエンザウイルスのタイプが報告されていた（表 1,2）。検査診断法が記載されている届出例の多くは呼吸器検体を用いたインフルエンザ抗原迅速診断検査や Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) 法によって検査診断されていた。インフルエンザウイルスのタイプは季節性インフルエンザ A、インフルエンザ B、インフルエンザ A(H1N1)pdm の 3 種類とした。季節性インフルエンザ A によるインフルエンザ脳症の届出例のほとんどにおいて季節性インフルエンザ A(H1N1)（ソ連型）と A(H3N2)（香港型）は区別されていなかった。そのため本研究ではこの 2 種類を区別して検討することができなかった。なお、インフルエンザウイルスサーベイランスによると、2009–2010 年シーズンに検出されたインフルエンザウイルスはほとんどすべてがインフルエンザ A(H1N1)pdm であったため<sup>16)</sup>、2009–2010 年シーズンに報告されたインフルエンザ A による脳症は、すべてインフルエンザ A(H1N1)2009 に伴うインフルエンザ脳症として検討した。ただし、2009–2010 年シーズンに 1 例のみインフルエンザ A(H3N2)による脳症と記載された届出例があり、これは季節性インフルエンザ A による脳症症例として検討を行った（表 1）。

インフルエンザ A によるインフルエンザ脳症について、人口当たりの発症率と推計 ILI 患者数当たりの発症率を検討した。分母となる人口には毎年 10 月 1 日現在の推計人口のデータを用いた<sup>32)</sup>。全国の推計 ILI 患者数はインフルエンザ定点サーベイランスの報告数に基づいて年齢群別に算出された推計外来受診者数を用いた<sup>33)</sup>。年齢群

は、20 歳未満では 5 歳刻み、20 歳以上 69 歳以下は 10 歳刻み、そして 70 歳以上と定義した。

本研究は感染症法に基づき国が主体となっていて行っている感染症サーベイランスの情報を元に行った。情報収集は国立感染症研究所 NESID 専用端末を用いた。届出項目に個人を特定できる情報は含まれていないことから、収集した情報にも個人情報に含まれていない。厚生労働省と文部科学省による疫学研究のガイドライン<sup>34)</sup>に基づき、国のサーベイランス結果を用いた本研究に倫理審査は不要であった。本研究における集計と検定にはマイクロソフト Excel2007 と IBM SPSS Statistics 20 を用いた。

## 5. 研究結果

### (1) 期間中の急性脳炎届出

2004 年第 36 週から 2010 年第 35 週までの 6 シーズンにおいて 1,586 例の急性脳炎症例が届出されていた。病原微生物としてもっとも多く記載されていたのがインフルエンザ（570 例、35.9%）であり、次いで単純ヘルペスウイルス（81 例、5.1%）、ヒトヘルペスウイルス 6（52 例、3.3%）であった。ほとんどのインフルエンザ脳症届出症例においてインフルエンザの診断そのものは迅速診断検査や RT-PCR 法で行われていた。病原微生物不明とされていたのは 694 例（43.8%）であった。

### (2) 各シーズン別の検討

2004–2005 年シーズンから 2008–2009 年シーズンまでの間に、各シーズンにおいて 34–55 例のインフルエンザ脳症が報告されており（平均 47.8 例/シーズン、95%信頼区間 36.1–59.4）、各シーズンの届出数は毎年第 3 週から第 10 週にピークとなっていた。パンデミックである 2009–2010 年シーズンには 331 例（それ以前のシーズンの 6.9 倍）のインフルエンザ脳症例が届出されており、2009 年第 47 週が届出数のピークとなっていた（図 2）。2009–2010 年シーズンのインフルエンザ脳症届出のピークとなった週はそれまでのシーズンと比べて有意に異なっていた（ $p < 0.001$ , respectively; Dunnett's test）。なお、インフルエンザ脳症届出のピークは ILI 届出のピークとおおよそ一致していた（図 1,2、表 1）。インフルエンザ脳症以外の急性脳症

届出数は、スギヒラタケ摂食に伴う急性脳症<sup>35)</sup>が多く報告された 2004 年を除き、おおよそ同じパターンで推移していた（図 2）。

表 1 にシーズン別のインフルエンザ脳症報告数、およびインフルエンザウイルスサーベイランス<sup>36)</sup>で得られた各シーズンのインフルエンザ流行株を示す。各シーズンのインフルエンザワクチン株は、2005–2006 年シーズンのインフルエンザ A(H3N2)、2006–2007 年シーズンおよび 2007–2008 年シーズンのインフルエンザ B を除き、流行したインフルエンザウイルスに適合していた<sup>37-42)</sup>。2004–2005 年シーズンは、対象とした 6 シーズンの中で唯一インフルエンザ B による脳症の報告（30 例）が季節性インフルエンザ A による脳症の報告（19 例）よりも多かったが、このシーズンは各都道府県・政令指定都市の衛生研究所でインフルエンザ B ウイルスがインフルエンザ A ウイルスよりも多く検出された唯一のシーズンであった<sup>37)</sup>。2005–2006 年シーズン以降はインフルエンザ脳症届出例の多くが季節性インフルエンザ A によるものであり、2009–2010 年シーズンはほとんどがインフルエンザ A(H1N1)2009 によるものであった。これらのパターンはインフルエンザウイルスサーベイランスから示される各シーズンのインフルエンザ流行株と一致していた。対象期間全体におけるインフルエンザ脳症の致死率は 7.9%であり、これはインフルエンザ脳症以外の急性脳炎の致死率（7.6%）と同程度であった。2004 年から 2009 年までは各シーズンのインフルエンザ脳症の致死率は 4.8–18.2%であり、2009–2010 年のパンデミックシーズンでは 3.6%であった。



### (3) ウイルス型別の検討

表 2 にインフルエンザ脳症届出例の特徴をウイルスのタイプ別に示す。検討期間とした 6 シーズンの間に季節性インフルエンザ A による脳症は 170 例、インフルエンザ B による脳症は 50 例、インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症は 322 例が届出されていた。インフルエンザのタイプに関する情報が得られなかったのは 28 例であった。

季節性インフルエンザ A およびインフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症において、報告例に占める男性の割合が高く、それぞれ 94 例 (55.3%)、196 例 (60.9%) であった。それに対し、インフルエンザ B による脳症では報告例に占める男性の割合が低く (21 例、42.0%)、インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症における男性の割合と比べて有意に低かった ( $p=0.012$ , カイ二乗検定)。

季節性インフルエンザ A 脳症とインフルエンザ B 脳症症例の年齢中央値はそれぞれ 4 歳、4.5 歳であった。それに対しインフルエンザ A(H1N1)2009 では年齢中央値が 7 歳であり、季節性インフルエンザ A およびインフルエンザ B と比べて有意に高かった (それぞれ  $p<0.001$ ,  $p=0.006$ , Mann-Whitney test)。

検討期間中のインフルエンザ脳症届出全 570 例のうち 45 例 (致死率 7.9%) が死亡していた。うち、季節性インフルエンザ A 脳症による死亡が 22 例 (致死率 12.9%)、インフルエンザ B 脳症による死亡が 7 例 (致死率 14.0%)、インフルエンザ

A(H1N1)2009 脳症による死亡が 12 例（致死率 3.7%）であり、インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症の致死率は季節性インフルエンザ A 脳症およびインフルエンザ B 脳症と比べて有意に低かった（それぞれ  $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ; カイ二乗検定）。

#### (4) 死亡例のウイルス型別の検討

表 3 にインフルエンザ脳症届出例のうち死亡例の特徴をウイルスのタイプ別に示す。検討期間とした 6 シーズンの間に季節性インフルエンザ A による脳症の死亡例は 22 例、インフルエンザ B による脳症の死亡例は 7 例、インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の死亡例は 12 例が届出されていた。インフルエンザウイルス型に関する情報が得られなかった死亡例は 4 例であった。

インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症では死亡例に占める男性の割合が高く（8 例（66.7%））、季節性インフルエンザ A および B による脳症では死亡例に占める男性の割合は低かった（それぞれ 10 例（45.4%）、1 例（14.3%））が、統計学的に有意差は認めなかった。

インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症による死亡例の年齢中央値は 6 歳であった。季節性インフルエンザ A 脳症、インフルエンザ B 脳症による死亡例の年齢中央値はそれぞれ 6.5 歳、4 歳であり、年齢分布に統計学的な有意差を認めなかった（それぞれ  $p=0.488$ ,  $p=0.482$ , Mann-Whitney test）。

## (5) 人口当たりのインフルエンザ脳症発生状況

図 3 に各シーズンにおける年齢群別人口 100 万人当たりのインフルエンザ A 脳症（季節性およびインフルエンザ A(H1N1)2009）の発生率を示す。2004–2005 年シーズンから 2008–2009 年シーズンにおいては、0–4 歳で発生率が最も高く、年齢が高くなるにしたがって発生率が低下していた。この期間でもっとも発生率が高かったのは 2005–2006 年シーズンの 0–4 歳であり、100 万人当たり 6.3 例であった。一方、インフルエンザ A(H1N1)2009 のパンデミックとなった 2009–2010 年シーズンでは、もっとも発生率が高かったのは 5–9 歳であり、100 万人当たり 28.3 例であった。2009–2010 年シーズンの 0–4 歳での発生率は 100 万人当たり 14.1 例であり、これはそれ以前のすべてのシーズンよりも高い値であった。10 歳以上では年齢が高くなるほど発生率は低い傾向があった。

## (6) 推計外来受診者当たりのインフルエンザ脳症発生状況

図 4 に 2006–2007 年シーズンから 2009–2010 年シーズンの ILI の定点サーベイランスに基づいた年齢群別推計外来受診者数を示す。2009–2010 年シーズンの推計外来受診者数は全年齢群を合わせて 2,090 万人にのぼっていた。すべてのシーズンにおいて 5–9 歳の受診者数をもっとも多かった。図 5 には推計外来受診者 10 万人当たりのインフルエンザ A 脳症の報告数を示す。すべてのシーズンにおいて 0–4 歳の報告数をもっとも多く、年齢とともに減少していた。高齢になると再び報告が増加する傾向

があり、2006–2007 年シーズンを除いて、U 字型のパターンを示していた。インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症がほとんどであった 2009–2010 年シーズンは、すべての年齢層において他のシーズンを上回る報告数となっており、小児と高齢者での報告数が多い U 字型のパターンが他のシーズンよりも際立っていた。ただし、高齢者での報告実数は少なく、例えば 2009–2010 シーズンの 60–69 歳の報告数は 4 例であった。

## 6. 考察

インフルエンザ脳症はインフルエンザ感染症の重篤な合併症である。2009–2010 年のパンデミックにおけるインフルエンザ脳症の報告例を検討することは、インフルエンザ A(H1N1)2009 の疫学や病原性を検討するのに有用と考えられる。パンデミック中のインフルエンザ脳症報告数はそれ以前と比べて明らかに増加していた。インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症症例は日本以外の国からも報告されている<sup>19,43-45)</sup>ものの、日本は急性脳炎のサーベイランスに基づいてインフルエンザ脳症の動向を追うことができる唯一の国である。したがって、本研究で示した結果はインフルエンザ脳症の疫学を理解するうえで重要なものである。

### (1) インフルエンザ脳症報告例増加の原因

パンデミックにおいては推計外来受診者当たりのインフルエンザ脳症報告数がほぼすべての年齢層でパンデミック前 3 シーズンを上回っていた (図 5)。とくに小児 (0–4 歳、5–9 歳) と高齢者 (60–69 歳) においてその傾向が顕著であった。

インフルエンザ脳症報告例が急増した理由として、インフルエンザ A(H1N1)pdm が季節性インフルエンザウイルスと比べてインフルエンザ脳症をより惹起しやすく発症者が真に増加した可能性と、それまでは報告に至っていなかった軽症例が多く報告された可能性とが考えられる。

インフルエンザ A(H1N1)pdm に対する免疫反応やウイルスの病原性の違いがイン

フルエンザ A(H1N1)2009 脳症とそれ以前の季節性インフルエンザ脳症の疫学の違いにつながった可能性がある。インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の病型パターンが季節性インフルエンザによる脳症と若干異なるとの指摘がある<sup>25)</sup>。しかし、剖検例では季節性インフルエンザによる脳症と同様の所見であったとの報告<sup>46)</sup>があるなど、両者の病態が異なるものかどうか、脳症の惹起しやすさに差があるかどうかについて十分にはわかっていない<sup>25)</sup>。感染症法に基づいて行われている日本の急性脳炎サーベイランスは、公衆衛生目的ということもあり十分な臨床情報は得られない。したがって、基礎疾患や治療法などの臨床情報を詳しく検討し、インフルエンザ脳症の疫学や病態をより詳しく理解するためには、厳密な症例定義を用いた研究が必要となる。

日本の小児科医のグループが 2009–2010 年シーズンにおけるインフルエンザ脳症症例の臨床的な特徴について報告している<sup>47)</sup>ものの、この報告ではインフルエンザ脳症の症例定義が明確ではないため、診断した基準が医師によって異なる可能性があるのみならず、他の国や地域で同じ基準を用いた追試を行うことができない。国内のみならず国際的な比較検討のためにも、研究のためのインフルエンザ脳症の症例定義を定める必要がある。

インフルエンザ脳症の報告数がパンミック中に急増した原因として、それまでは必ずしも報告されていなかった軽症例の報告が増加した可能性も考える必要がある。インフルエンザ A(H1N1)2009 のパンデミック期間中には、脳症をはじめインフルエンザによる重篤な合併症の増加が懸念されており、医療従事者やインフルエンザ罹患者

とその家族は ILI に伴う諸症状により多くの注意を払っていた。そのため、より多くの患者や家族がインフルエンザ A(H1N1)2009 を検査診断するよう求め、実際に行われていたものと考えられる。その結果、これまではインフルエンザ脳症として報告されることのなかった熱性痙攣やせん妄がインフルエンザ脳症として届出され、軽症のインフルエンザ脳症届出例の増加につながった可能性がある。同様に、軽度の意識障害など以前は画像検査の対象となっていなかった症状に対して MRI などの画像診断が積極的に行われ、軽微な所見を認めた症例がインフルエンザ脳症として届出されて報告数の増加につながったことも考えられる。このように 2009–2010 年シーズンはパンデミックに伴う社会的な関心が高まるなどの社会的状況・情勢の影響によって、インフルエンザに伴うさまざまな神経症状や意識障害を医師が脳症として届出を行う閾値が低くなっていた。インフルエンザ A(H1N1)2009 によるインフルエンザ脳症の致死率は季節性インフルエンザによる脳症の致死率と比して有意に低かったが、これも軽症例の報告増加を反映している可能性がある。意識障害の程度など重症度を示す内容が届出項目に含まれていれば、各シーズンにおけるインフルエンザ脳症届出例の変化についてより詳しい情報が得られ、パンデミック中のインフルエンザ脳症に関するより正確な疫学情報を得られたものと考えられる。

なお、2009–2010 シーズン以降のインフルエンザ脳症報告数については、2011–2012 シーズンと 2012–2013 シーズンの暫定的な集計が公表されている<sup>48,49)</sup>。それによると、2011–2012 シーズンは 2012 年第 10 週までに 71 例（インフルエンザ A 41 例、

インフルエンザ B 16 例、不明 14 例)、2012–2013 シーズンは 2013 年第 10 週までに 55 例 (インフルエンザ A 42 例、インフルエンザ B 7 例、不明 6 例) のインフルエンザ脳症例が届出されていた。なお、この 2 シーズンに主に流行したインフルエンザウイルスは A(H3N2) ついで B であった<sup>50,51)</sup>。さらに、流行の中心がインフルエンザ A(H1N1)2009 であった<sup>52)</sup>2013–2014 シーズンについて、感染症週報の速報データ<sup>53,54)</sup>を集計したところ、報告遅れ例を含めて 2014 年第 10 週までに 63 例 (インフルエンザ A 38 例、インフルエンザ B 18 例、不明 7 例) であった。これらから、流行したインフルエンザウイルスの型に関わらず、パンデミックより後はパンデミックより前と大きく変わらないインフルエンザ脳症の報告数であり、パンデミック中の報告数が極端に多かったことがわかる。2011–2012 シーズンと 2012–2013 シーズンの死亡率の検討 (後述) も合わせ、2009–2010 シーズンのインフルエンザ脳症報告数が増加したのは軽症例の報告が増加した影響が大きいと考える。

## (2) 致死率の変化

2009–2010 年シーズンのインフルエンザ A(H1N1)2009 脳症の致死率はそれ以前の季節性インフルエンザ脳症と比べ有意に低かった。その理由として、前述のように 2009–2010 シーズンはインフルエンザ脳症軽症例の報告が多かったこと、インフルエンザ脳症の診断と治療の進歩から救命例が増加したことの両方が考えられる。

パンデミック前のインフルエンザ脳症の致死率は 2004–2005 シーズンから



2008–2009 シーズンまでの各シーズンでそれぞれ 18.2%、15.0%、4.8%、17.6%、13.0% であった（表 1）。シーズンによる致死率の高低はあるものの 2006–2007 シーズンを除いて 10% 台であり、2009–2010 シーズンでの致死率（3.6%）は突然の低下となっている。さらに、パンデミック後である 2011–2012 シーズンと 2012–2013 シーズンの集計によると、インフルエンザ脳症の致死率はそれぞれ 5.6%（4/71 例）、14.5%（8/55 例）であった<sup>48,49)</sup>。以上より、パンデミック中はインフルエンザ脳症届出の閾値が下がって軽症例を中心に多くの報告例が生じた結果致死率が低下したものの、パンデミック後はしだいに報告数が元の水準に戻っていくとともに致死率も以前の水準に戻ったと考えられる。

日本ではインフルエンザ脳症は 10 年以上前から研究対象となっており<sup>55)</sup>、診断と治療のガイドラインが発表されている<sup>56,57)</sup>。これらを通じた早期診断と適切な治療の普及によってインフルエンザ脳症の治療成績が向上していることは十分に考えられる。それにともなって 2009–2010 シーズンのインフルエンザ脳症の致死率が低下した可能性はある。しかし、軽症例の報告増加の影響が大きいいため、適切な診断と治療が短期的な致死率の低下をもたらしたかどうかは判断が難しく、これを確認するにはやはり臨床的、疫学的な観点から症例定義を定めて検討する必要がある。

季節性インフルエンザによる脳症は 0–5 歳よりも 6–15 歳の方がより軽症であったとの報告<sup>58)</sup>がある。これによると 6–15 歳の方が意識の変化に気づかれて早期診断につながりやすいことや、低年齢の児に比して肝機能障害の頻度が少ないことなどが軽

症で済む理由と考えられる。ただし、この報告でも致死率は0-5歳と同等であり、インフルエンザ脳症を発症した年齢と致死率の相関関係は指摘されていない。

なお、死亡例についてウイルス型別に男女比や年齢分布の検討を行ったが、季節性インフルエンザ A、インフルエンザ B、インフルエンザ A(H1N1)2009 の間で有意な差を認めず、死亡例にはウイルス型による特徴を見出すことはできなかった。

### (3) 発症年齢の特徴

インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症の疫学的な特徴のひとつは、発症年齢が季節性インフルエンザ脳症よりも高いことであった。

日本ではパンデミック中に報告されたインフルエンザ A(H1N1)2009 罹患者は5-9歳がもっとも多く<sup>59)</sup>、推計外来受診者数は524万人（パンデミック前3シーズンの1.4-2.9倍）に及んでいる（図4）。別の報告でも、日本でのインフルエンザ A(H1N1)2009 発症者はその多くが小学生あるいは中学生であり、インフルエンザ脳症発症のリスクが高い幼児での流行は比較的小さかったとされている<sup>60)</sup>。

インフルエンザ脳症の初発症状は乳幼児では痙攣、年長児では意識障害や意識変容が多いことが知られている<sup>58)</sup>。異常言動も症状のひとつとして知られており、パンデミック中に医療従事者への注意喚起を目的に厚生労働省が発表した「国内における新型インフルエンザ症例集」<sup>61)</sup>にもインフルエンザ脳症を疑う症状として異常言動が取り上げられていた。一方、インフルエンザ罹患に伴う軽度の異常行動は、脳症とは必

ずしも関係なくしばしば出現することが知られており、とくに 10 歳未満においてその頻度が高い<sup>62)</sup>。

以上より、パンデミック期間中にはとくに 5–9 歳の年齢群においてインフルエンザ罹患や発熱に伴う軽度の意識障害や異常言動をきたした児が多く発生したことが想像される。さらに社会的な注目の高まり、それに伴う医師の診断や届出の意識の変化、さらに現行のサーベイランスでは臨床症状のみでインフルエンザ脳症としての届出が可能であることなどが加わって、この年齢群で多くの症例、とくに軽症例が報告されたものと考えられる。

定点サーベイランスに基づく外来受診者数の推計を用いた検討では、ILI 推計外来受診者数当たりのインフルエンザ脳症報告数は、インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症もそれ以前の季節性インフルエンザ脳症と同様に 0–4 歳でもっとも多かった。0–4 歳のインフルエンザ罹患者が多くなった場合に、この年代でのインフルエンザ脳症報告数がもっとも多くなることが懸念されたが、パンデミック以後はインフルエンザ脳症の報告数がパンデミック以前と同様の水準に戻っており、0–4 歳での極端な増加も認められていない<sup>48,49,53,54)</sup>。

本研究によって、ILI 推計外来受診者数当たりのインフルエンザ脳症報告数が 60 歳以上の年代で増加していたことが示された。60 歳以上でのインフルエンザ脳症報告の実数は少ないものの、推計外来受診者数も少ないために割合が増加したものである。高齢者は若年層よりもインフルエンザに罹患する機会が少ないが、罹患すると重

篤な合併症や死亡のリスクが高まることが知られており<sup>63,64)</sup>、インフルエンザ脳症が高齢者のインフルエンザによる死亡原因のひとつとなっていることも考えられる。パンデミック後のインフルエンザ脳症届出集計では成人症例の割合が高まっていることから、パンデミックを機に内科領域でインフルエンザ脳症診断の意識が高まっていると推測される。これまでに高齢者のインフルエンザ脳症発症リスクについて検討した報告はほとんどなく<sup>24)</sup>、今後、高齢者のインフルエンザ脳症について疫学的、臨床的な観点からさらに検討を進める必要性がある。

#### (4) 抗インフルエンザ薬とインフルエンザ脳症との関連

インフルエンザに罹患した小児の異常行動とオセルタミビル投与との関連が 2000 年代半ばに指摘された<sup>65)</sup>。これを受け、厚生労働省は 2007 年に 10–19 歳のインフルエンザ罹患患者に対するオセルタミビル投与の制限を行った。厚生労働省研究班はこの関連について検討を行い、異常行動はインフルエンザそのものと関連している可能性がもっとも高く、オセルタミビルとは関連がないと結論づけた<sup>62,66)</sup>。日本、米国などでの販売後調査からも、脳症やその他の神経学的異常はオセルタミビル使用とは関連がないと示されている<sup>67)</sup>。それに加え、日本でのインフルエンザ A(H1N1)2009 脳症の臨床像を検討した報告によると、神経症状が出現する前にオセルタミビルやザナミビルを投与されていたのは、脳症患者の半数でしかなかった<sup>47)</sup>。したがって、パンデミック中のインフルエンザ脳症の増加とオセルタミビルなど抗インフルエンザ薬投

与とは直接の関連はないものと考えられる。

#### (5) ワクチン接種とインフルエンザ脳症との関連

パンデミック中にアジュバントとして AS03 を用いたインフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチン (Pandemrix®) を接種された小児においてナルコレプシーの頻度が高まったとのフィンランドからの報告がある<sup>68,69)</sup>。日本では 2009–2010 年のパンデミック中に非アジュバントワクチン、MF-59 アジュバントワクチン、AS03 アジュバントワクチンの 3 種類のワクチンが使用された。AS03 アジュバントワクチンはナルコレプシーとの関連が指摘されている ”Pandemrix®” ではなく ”Arepanrix®” であった。日本国内における Arepanrix® の推定使用量は 5,000 回分に過ぎず、このワクチンの接種による重篤な副反応は報告されていない<sup>70)</sup>。それに加え、インフルエンザ A(H1N1)2009 脳症患者におけるインフルエンザ A(H1N1)2009 ワクチン接種率は 17% (33/186) にとどまっていたとの報告がある<sup>47)</sup>。これらから、2009–2010 年シーズンにおけるインフルエンザ脳症とワクチン接種の間には関連はないものと考えられる。しかしながら、急性脳炎のサーベイランスにワクチン接種状況についての項目がないことから、届出症例における関連を検討することは不可能である。現在のサーベイランスシステムを補完し、より詳細な疫学研究が可能となるよう、詳細な情報収集を行うことができる仕組みが望まれる。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、この研究は感染症法に基づいて報告された症例のみを対象としている。このサーベイランスは、原因にかかわらず急性脳炎や脳症の増加をとらえるために症例定義が定められており、他の疾患が紛れ込む可能性があるという意味で厳密な症例定義とは言えない。インフルエンザ脳症のサーベイランスをより精緻なものにするためにはより適切な症例定義を定める必要があり、そのための検討が必要である。例えば、インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>56,57)</sup>との整合性を考慮し、意識障害の程度を JCS20 以上 (GCS10~11 以下) または JCS10 以上 (GCS13 以下) で 24 時間以上続くものというように具体的に設定することが考えられる。第二に、この研究での致死率は届出情報を元に算出されたが、発症から長期間を経て死亡した症例が死亡例に含まれていないことが考えられる。したがって、致死率が実際よりも低くなっている可能性がある。さらに、季節性インフルエンザ A による脳症届出例のほとんどでウイルスのサブタイプについての情報がなく、サブタイプ別に分けての解析は不可能であった。

## 7. 結論

日本での急性脳炎サーベイランスによって、2009–2010 年のパンデミック中にインフルエンザ脳症の届出が急増したことが示された。その原因は、パンデミック期間中にインフルエンザを発症した小児の数が多かったことに加え、社会的な関心の高さからインフルエンザ脳症を意識した診療および報告が多くなったことが考えられる。パンデミック中のインフルエンザ脳症報告例は多かったものの、致死率はむしろ低かった。これはそれ以前のインフルエンザシーズンと比べてより軽症の症例が報告されたことの影響が大きいものと思われた。また、届出例の年齢分布が過去の季節性インフルエンザ脳症より高いことが特徴的であった。インフルエンザ脳症の疫学についてより正確に理解するためには、より厳密な症例定義や臨床情報に基づいた研究が必要であると考えられた。

## 8. 謝辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたって東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野 賀来満夫教授には多くのご支援とご指導を賜り、深く感謝しております。また、情報の収集と集計にあたっては国立感染症研究所感染症情報センター（現 感染症疫学センター）の岡部信彦センター長（現 川崎市衛生研究所）を始めとするスタッフの皆様に多岐にわたるご支援、ご指導を賜りました。深く感謝しております。



## 9. 文献

1) Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. Public health reports. 2010;125 Suppl 3:16-26.

2) WHO: World now at the start of 2009 influenza pandemic. Available: [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html). Accessed 5 September 2014.

3) 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP), 同感染症情報センター. 成田空港検疫所にて検出された新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) の集団発生－隔離および停留の対象者に対する疫学調査報告書－. Available: [http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/report\\_narita.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/report_narita.html). Accessed 5 September 2014.

4) 国立感染症研究所感染症情報センター, 神戸市保健所. 神戸市における新型インフルエンザ臨床像の暫定的なまとめ (第二報). Available: [http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/clinical\\_epi\\_kobe2.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/clinical_epi_kobe2.html). Accessed 5 September 2014.

5) 国立感染症研究所感染症情報センター, 大阪府. 大阪における新型インフルエンザの臨床像 (第二報). Available: [http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/clinical\\_epi\\_osaka02.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/clinical_epi_osaka02.html). Accessed 5 September 2014.

6) 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP), 同感染症情報センター. 神戸市および兵庫県における新型インフルエンザ集団発生疫学調査報告 第 1 部 全体

像 編 . Available:

[http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/report\\_kobe1.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/report_kobe1.html).

Accessed 5 September 2014.

7) 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP), 同感染症情報センター. 神戸市および兵庫県における新型インフルエンザ集団発生疫学調査報告 第 2 部 学校

編 . Available:

[http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/report\\_kobe2.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/report_kobe2.html).

Accessed 5 September 2014.

8) 国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース (FETP), 同感染症情報センター. 大阪府における新型インフルエンザ集団発生事例疫学調査. Available:

[http://idsc.nih.go.jp/disease/swine\\_influenza/2009idsc/report\\_osaka.html](http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/report_osaka.html).

Accessed 5 September 2014.

9) Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. The Journal of infection. 2010;61(4):284-8.

10) Komiya N, Gu Y, Kamiya H, et al. Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. Euro surveillance : bulletin

Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2009;14(29).

11) Gu Y, Komiya N, Kamiya H, et al. Pandemic (H1N1) 2009 transmission during presymptomatic phase, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(9):1737-9.

12) Shimada T, Gu Y, Kamiya H, et al. Epidemiology of influenza A(H1N1)v virus infection in Japan, May-June 2009. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2009;14(24).

13) Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, et al. Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Int*. 2000;42(2):187-91.

14) Fujii H, Takahashi H, Ohyama T, et al. Evaluation of a sentinel surveillance system for influenza, 1995-2000, Kyoto City, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2002;55(1):23-6.

15) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. (2001) Influenza, 2000/01 season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 22: 309-310. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/22/262/tpc262.html>. Accessed 6 September 2014.

16) Infectious Disease Surveillance Center. Isolation & Detection of Viruses, Reported by prefectural and municipal public health institutes. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/prompt/graph-ke.html>. Accessed 6 September 2014.

- 17) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*. 2002;35(5):512-7.
- 18) Kwong KL, Lung D, Wong SN, et al. Influenza-related hospitalisations in children. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(11):660-4.
- 19) Lee N, Wong CK, Chan PK, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A infection in adults. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):139-42.
- 20) Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics*. 2004;114(5):e626-33.
- 21) Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *The New England journal of medicine*. 2005;353(24):2559-67.
- 22) Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(5):390-5.
- 23) Hjalmarsson A, Blomqvist P, Brytting M, et al. Encephalitis after influenza in Sweden 1987-1998: a rare complication of a common infection. *Eur Neurol*. 2009;61(5):289-94.
- 24) Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy

associated with influenza A virus infection. Clin Infect Dis. 2003;36(5):567-74.

25) Akins PT, Belko J, Uyeki TM, et al. H1N1 encephalitis with malignant edema and review of neurologic complications from influenza. Neurocrit Care. 2010;13(3):396-406.

26) Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. Current opinion in neurology. 2010;23(3):305-11.

27) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, et al. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. FEBS Lett. 2005;579(10):2040-4.

28) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010. Emerg Infect Dis. 2011;17(11):1993-2000.

29) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. (2007) Acute encephalitis in Japan, January 2004-August 2007. Infectious Agents Surveillance Report. 28: 339-340. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/334/tpc334.html>. Accessed 6 September 2014.

30) 厚生労働省. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. 急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く）. Available:

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-03.html>.

Accessed 6 September 2014.

31) 国立感染症研究所感染症情報センター. IDWR (感染症発生動向調査 週報) 第 50 号ダイジェスト (2010 年 12 月 13 日～12 月 19 日). 注目すべき感染症「インフルエンザ」. Available:

<http://idsc.nih.go.jp/idwr/douko/2010d/50douko.html#chumoku1>. Accessed 6

September 2014.

32) Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. Result of the Population Estimates. Available: <http://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2.htm>. Accessed 6 September 2014.

33) Hashimoto S, Murakami Y, Taniguchi K, et al. Annual incidence rate of infectious diseases estimated from sentinel surveillance data in Japan. Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. 2003;13(3):136-41.

34) Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare (2002) Ethical guidelines for epidemiological research. Available:

<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/guidelines.pdf>. Accessed 6 September 2014.

35) Gejyo F, Homma N, Higuchi N, et al. A novel type of encephalopathy associated with

mushroom Sugihiratake ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney international*. 2005;68(1):188-92.

36) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. Weekly reports of influenza virus isolation / detection, 2000/01-2010/11 (Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports received before September 6, 2011 from public institutes). Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/prompt/graph/in1.gif>. Accessed 6 September 2014.

37) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. 2004/05 influenza season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2005;26:287-288. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/26/309/tpc309.html>. Accessed 6 September 2014.

38) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. Influenza 2005/06 season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2006;27:293-294. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/321/tpc321.html>. Accessed 6 September 2014.

39) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. 2006/07 Influenza season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2007;28:311-313. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/333/tpc333.html>. Accessed 6 September 2014.

40) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases. 2007/08 influenza season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2008;29:297-299. Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/345/tpc345.html>. Accessed 6 September 2014.

- 41) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases.  
2008/09 influenza season, Japan. Infectious Agents Surveillance Report. 2009;30:285-286.  
Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/357/tpc357.html>. Accessed 6 September 2014.
- 42) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases.  
2009/10 influenza season, Japan. Infectious Agents Surveillance Report. 2010;31:248-250.  
Available: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/367/tpc367.html>. Accessed 6 September 2014.
- 43) Martin A, Reade EP. Acute Necrotizing Encephalopathy Progressing to Brain Death in a Pediatric Patient with Novel Influenza A (H1N1) Infection. Clin Infect Dis. 2010;50(8):e50-2.
- 44) Lyon JB, Remigio C, Milligan T, et al. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. Pediatric radiology. 2010;40(2):200-5.
- 45) Gonzalez BE, Brust DG. Novel influenza A (H1N1) presenting as an acute febrile encephalopathy in a mother and daughter. Clin Infect Dis. 2009;49(12):1966-7.
- 46) 山田晋一郎, 安井敬三, 長谷川康博, 他. パンデミック (H1N1) 2009 インフルエンザ脳症の 1 剖検例. 臨床神経学. 2012;52(7):480-5.
- 47) Kawashima H, Morichi S, Okumara A, et al. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. J Med Virol. 2012;84(8):1151-6.
- 48) 国立感染症研究所感染症疫学センター. IDWR (感染症発生動向調査 週報) 2012 年第 10 号. 注目すべき感染症「インフルエンザ」. Available:



<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/1756-idwrc-1210.html>. Accessed 23

December 2014.

49) 国立感染症研究所感染症疫学センター. IDWR (感染症発生動向調査 週報) 2013 年第 10 号. 注目すべき感染症「インフルエンザ」. Available:

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-idwrc/3364-idwrc-1310.html>. Accessed 23

December 2014.

50) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases.

2011/12 influenza season, Japan. Infectious Agents Surveillance Report. 2012:33:285-287.

Available: <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-vol33-e/865-iasr/2931-tpc393.html>. Accessed 23

December 2014.

51) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases.

2012/13 influenza season, Japan. Infectious Agents Surveillance Report. 2013:34:325-327.

Available: <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-vol34-e/865-iasr/4124-tpc405.html>. Accessed 23

December 2014.

52) Ministry of Health, Labour and Welfare, National Institute of Infectious Diseases.

2013/14 influenza season, Japan. Infectious Agents Surveillance Report. 2014:35:251-253.

Available: <http://www.nih.go.jp/niid/en/iasr-vol35-e/865-iasr/5182-tpc417.html>. Accessed 23

December 2014.

53) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2013 年. Available:

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2013.html>. Accessed 23 December 2014.

54) 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査週報ダウンロード 2014 年. Available:

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2014.html>. Accessed 23 December 2014.

55) 森島恒雄. 小児の急性脳炎・脳炎の現状. ウイルス. 2009;59(1):59-65.

56) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン.

Available: <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/051121Guide.pdf>. Accessed 6 September 2014.

57) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版  
版  
】  
.

Available:

<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>.

Accessed 6 September 2014.

58) Wada T, Morishima T, Okumura A, et al. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. Microbiol Immunol. 2009;53(2):83-8.

59) 国立感染症研究所感染症情報センター. IDWR（感染症発生動向調査 週報）第 8 号ダイジェスト（2010 年 2 月 22 日～2 月 28 日）. 注目すべき感染症「インフルエンザ」. Available: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/douko/2010d/08douko.html#chumoku1>.

Accessed 6 September 2014.

60) Kamigaki T, Oshitani H. Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan. PLoS Curr. 2009;1:RRN1139.

61) 厚生労働省. 国内における新型インフルエンザ症例集(平成 21 年 9 月). Available:

<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0918-1d.pdf>.

Accessed 23 December 2014.

62) リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(臨床 WG)

における調査検討の結果について. (会議資料、2009 年 6 月 16 日) Available:

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5c.pdf>. Accessed 6 September 2014.

63) Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. BMJ. 2009;339:b5213.

64) Campbell A, Rodin R, Kropp R, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. CMAJ. 2010;182(4):349-55.

65) Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. The Pediatric infectious disease journal. 2005;24(6):575-6.

66) リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ(基礎 WG)

における調査検討の結果について. (会議資料、2009 年 6 月 16 日) Available:

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5b.pdf>. Accessed 6 September 2014.

67) Toovey S, Prinssen EP, Rayner CR, et al. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review. Adv Ther. 2012;29(10):826-48.

68) Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated

with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One. 2012;7(3):e33536.

69) Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. PLoS One. 2012;7(3):e33723.

70) 推定接種者数及び副反応報告頻度について. (会議資料) Available: <http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000n6tv-att/2r9852000000n6vc.pdf>.

Accessed 6 September 2014.

## 10. 図

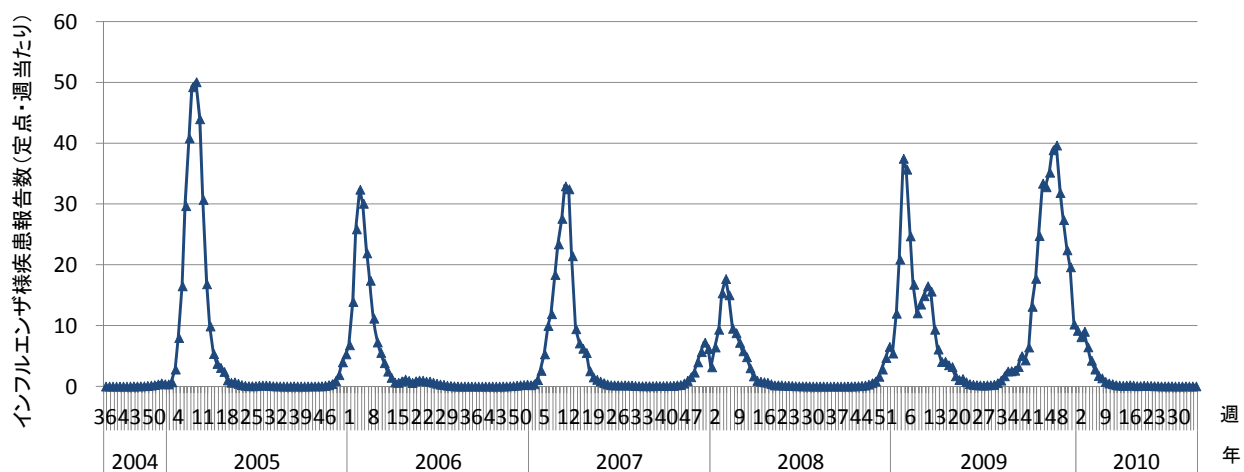


図 1. 日本におけるインフルエンザ様疾患の流行曲線（2004 年第 36 週～2010 年第 35 週）

シーズンによってインフルエンザ流行の規模は異なっている。2008–2009 年の季節性インフルエンザ流行が例年と同様に終息しつつあった 2009 年第 28 週に再び定点報告数が増加しはじめ、2009–2010 年シーズンのインフルエンザ A(H1N1)2009 パンデミックによるインフルエンザ流行が始まった。

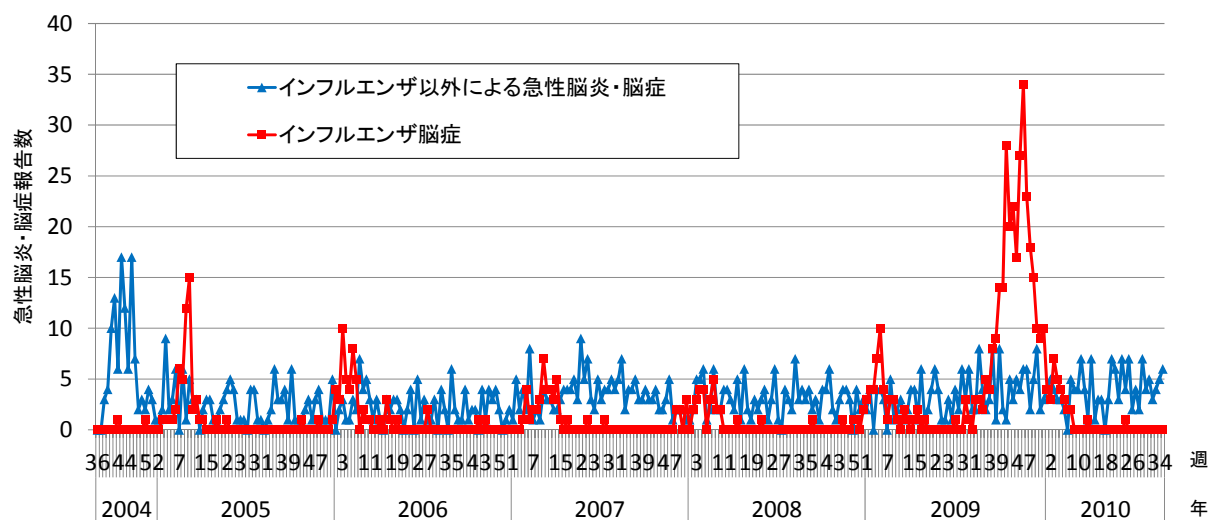


図 2. 日本におけるインフルエンザ脳症およびそれ以外の原因による急性脳炎・脳症の流行曲線（2004 年第 36 週～2010 年第 35 週）

2009–2010 年シーズンにはそれ以前と比べ多くのインフルエンザ脳症症例が届出された。インフルエンザ以外による急性脳炎/脳症は、2004 年を除きおおよそ同じパターンで推移していた。

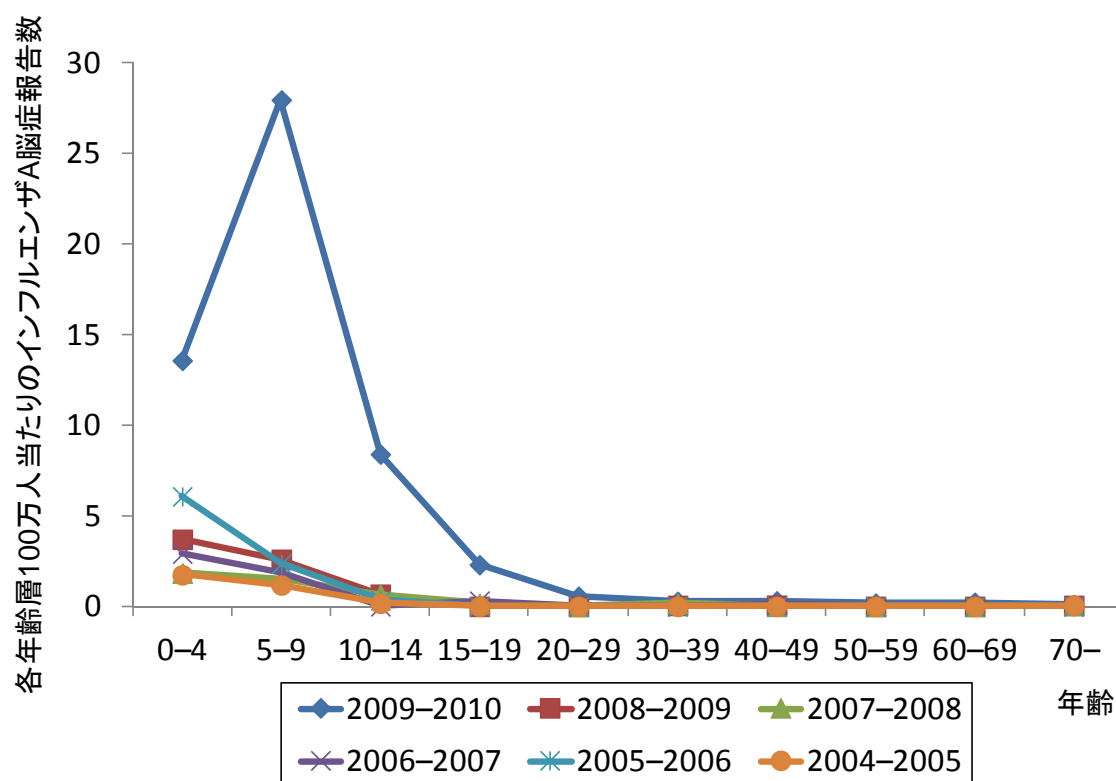


図 3. インフルエンザ A 脳症報告例の年齢分布（人口 100 万人当たり、2004 年第 36 週～2010 年第 35 週）

2009-2010 年シーズンより前は 0-4 歳で人口当たりのインフルエンザ A 脳症報告数が最も多かったが、2009-2010 年シーズンでは 5-9 歳で最も多かった。

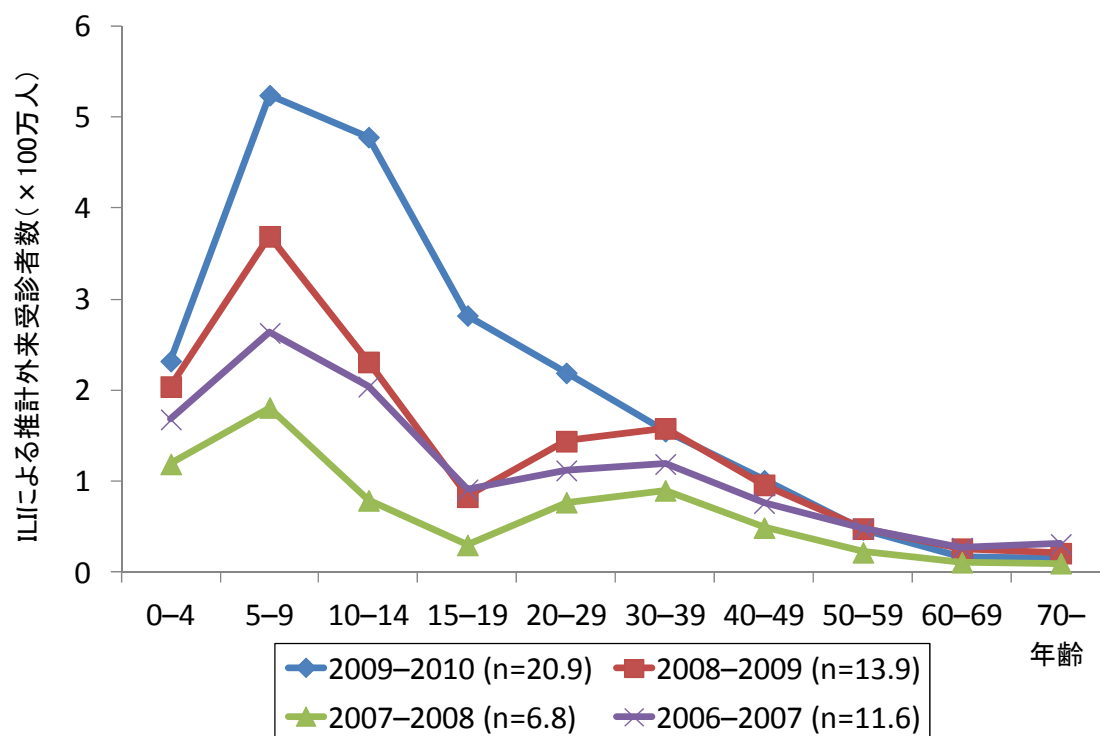


図 4. ILI による推計外来受診者数の年齢分布（2006 年第 36 週～2010 年第 35 週）  
 すべてのシーズンにおいて 5-9 歳の推計外来受診者数がもっとも多かった。  
 2009-2010 年シーズンの推計外来受診者数は全年齢群を合わせて 2,090 万人にのぼった。



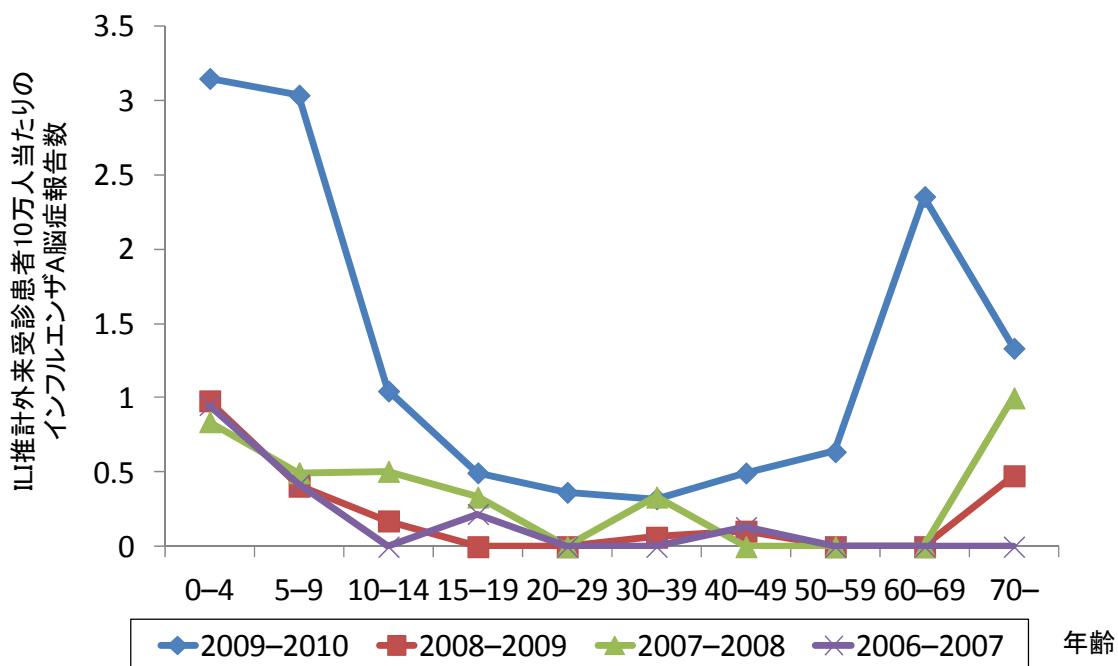


図 5. ILI 推計外来受診者数当たりのインフルエンザ A 脳症報告例年齢分布（推計外来受診者 10 万人当たり、2006 年第 36 週～2010 年第 35 週）

すべてのシーズンにおいて 0-4 歳の報告数をもっとも多く、年齢とともに減少していた。高齢になると再び報告が増加する傾向があり、2009-2010 年シーズンは小児と高齢者の報告数が多い U 字型パターンが他のシーズンよりも際立っていた。

表1. インフルエンザ脳症報告例(うち死亡例)(2004年第36週～2010年第35週)

	2004 - 2005	2005 - 2006	2006 - 2007	2007 - 2008	2008 - 2009	2009 - 2010
主に流行したウイルス	B, A(H3N2)	A(H3N2)	A(H3N2), B	A(H1N1)	A(H1N1), A(H3N2), B	A(H1N1)pdm
ILIのピーク(週)	2005年第9週	2006年第4週	2007年第11週	2008年第5週	2009年第4週	2009年第48週
インフルエンザ 脳症のピーク (週)	2005年第10週	2006年第3週	2007年第10週	2008年第8週	2009年第5週	2009年第47週
A*	19 (2)	50 (7)	30 (1)	28 (6)	42 (6)	1 § (0)
B†	30 (6)	4 (1)	7 (0)	1 (0)	7 (0)	1 (0)
A(H1N1)2009‡	-	-	-	-	-	322 (12)
不明	6 (2)	0	5 (1)	5 (0)	5 (1)	7 (0)
合計	55 (10)	54 (8)	42 (2)	34 (6)	54 (7)	331 (12)

ILI: influenza like illness (インフルエンザ様疾患)

\* 2004年第36週～2009年第27週にインフルエンザAと記載された報告例

† 2004年第36週～2010年第35週にインフルエンザBと記載された報告例

‡ 2009年第28週～2010年第35週にインフルエンザA(H1N1)2009またはインフルエンザAと記載された報告例

§ 2010年第24週にインフルエンザA(H3N2)によると記載された報告例

表2. インフルエンザ脳症報告例の患者特性 (2004年第36週～2010年第35週)

ウイルス型	報告数	男性 (%)	P値	年齢中央値 (範囲)	P値	死亡例 (%)	P値
A	170	94 (55.3)	0.232 <sup>†</sup>	4 (0-79)	<0.001 <sup>†*</sup>	22 (12.9)	<0.001 <sup>†*</sup>
B	50	21 (42.0)	0.012 <sup>†*</sup>	4.5 (0-83)	0.006 <sup>†*</sup>	7 (14.0)	0.002 <sup>†*</sup>
A(H1N1)2009	322	196 (60.9)	Reference	7 (0-72)	Reference	12 (3.7)	Reference
不明	28	16 (57.1)	-	5.5 (1-52)	-	4 (14.3)	-
<b>合計</b>	<b>570</b>	<b>327 (57.4)</b>	<b>-</b>	<b>6 (0-83)</b>	<b>-</b>	<b>45 (7.9)</b>	<b>-</b>

\* 有意差あり (有意水準  $p=0.025$ , Bonferroni法)

† カイ二乗検定

‡ Mann-Whitney検定

表3. インフルエンザ脳症死亡例の患者特性 (2004年第36週～2010年第35週)

ウイルス型	報告数	男性 (%)	P値	年齢中央値 (範囲)	P値
A	22	10 (45.4)	0.236 <sup>†*</sup>	6.5 (0-77)	0.488 <sup>†*</sup>
B	7	1 (14.3)	0.04 <sup>§*</sup>	4 (1-83)	0.482 <sup>†*</sup>
A(H1N1)2009	12	8 (66.7)	Reference	6 (1-56)	Reference
不明	4	2 (50.0)	-	8 (2-31)	-
<b>合計</b>	<b>45</b>	<b>21 (46.7)</b>	<b>-</b>	<b>6 (0-83)</b>	<b>-</b>

\* いずれも有意差なし (有意水準 p=0.025, Bonferroni法)

† カイ二乗検定

‡ Mann-Whitney検定

§ Fisherの正確確率検定